

专利合作条约

PCT


专利性国际初步报告
(PCT 第II章)
(PCT36 和细则 70)

申请人或代理人的档案号 IEC030034PCT	关于后续行为 参见 PCT/IPEA/416 表	
国际申请号 PCT/CN03/01046	国际申请日(日/月/年) 05.12 月 2003 (05.12.2003)	优先权日(日/月/年) 05.12 月 2002 (05.12.2002)
国际专利分类(IPC)或者国家分类和 IPC 两种分类 IPC(7) A61K31/37, C07D311/20, A61P13/12, 3/10, 9/10, 9/12, 35/00		
申请人 中国医学科学院药物研究所 等		

1. 本报告是国际初步审查单位根据条约 35 做出的国际初步审查报告, 并依照条约 36 将其传送给申请人。
2. 本报告共计 3 页, 包括扉页。
3. ☒ 本报告还有附件,
 - a. ☒ (传送给国际局和申请人) 共计 3 页, 包含
☒ 修改后的并且作为本报告基础的说明书修改页、权利要求书修改页和/或附图修改页, 和/或对
 本国际初步审查单位所做出的更正页(见 PCT 细则 70.16 和行政规程 607)。
☐ 国际初步审查单位认为修改超出原始公开范围的废除页, 参见第 I 栏第 4 项和补充栏。
 - b. ☐ (传送给国际局) 共计 (指明电子载体的类型和数量) _____, 包含有在与序列列表有关的补充栏中
 指明的计算机可读形式的序列列表和/或与其相关的表格。(行政规程 802)

3. 本报告包括关于下列各项的内容:

- I ☒ 报告的基础
- II ☐ 优先权
- III ☐ 不做出关于新颖性、创造性和工业实用性的意见
- IV ☐ 缺乏发明的单一性
- V ☒ 按条约 35(2)关于新颖性、创造性或工业实用性的推断性意见; 支持这种意见的引证和解释
- VI ☐ 引用的某些文件
- VII ☐ 国际申请中的某些缺陷
- VIII ☐ 对国际申请的某些意见

提交要求书的日期 05.7 月 2004 (05.07.2004)	完成本报告的日期 11.10 月 2004 (11.10.2004)
中华人民共和国国际知识产权局 IPEA/CN 中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088) 传真号: (86-10) 62019451	授权官员  电话号码 (86) 62085256

PCT/IPEA/409 表(扉页)(2004 年 1 月)

I. 报告的基础

1. 关于所使用的语言, 除本项下另有说明外, 本书面意见基于的语言为提交本国际申请时所使用的语言。

☐ 本书面意见基于原始语言的使用后述语言之译文 _____,

这种语言是

☐ 为了国际检索而提交的译文所使用的语言(细则 12.3 和 23.1 (b))。

☐ 为了国际申请的公布而提交的译文所使用的语言(细则 12.4)。

☐ 为了国际初步审查而提交的译文所使用的语言(细则 55.2 和/或 55.3)。

2. 关于国际申请中各个部分, 本报告基于(申请人为答复受理局根据条约 14 所发通知而提交的替换页, 在本报告中视为“原始提交”的文件, 不作为本报告的附件)

☐ 原始提交的国际申请。

☒ 说明书, 第 1-56 页 原始提交的,
第 _____ 页 初审单位收到的,
第 _____ 页 初审单位收到的。

☒ 权利要求, 第 _____ 页, 原始提交的,
第 _____ 页, 按条约 19 条修改的(附有说明),
第 57-59 页 23.9 月 2004 提交的 初审单位收到的,
第 _____ 页 初审单位收到的。

☐ 附图, 第 _____ 页, 原始提交的。
第 _____ 页*, 初审单位收到的,
第 _____ 页*, 初审单位收到的。

☐ 序列表和/或相关表格——参见与序列表有关的补充栏。

3. 修改导致以下内容的删除:

☐ 说明书, 第 _____ 页
☒ 权利要求, 第 1-2 项
☐ 附图, 第 _____ 页, 图 _____
☐ 序列表(具体说明) _____
☐ 与序列表相关的表格(具体说明) _____

4. ☐ 由于本报告附件的(某些)修改, 如下所列, 被认为超出了原始公开的范围, 如补充栏所示, 因此本报告是按照没有修改的情况做出的(细则 70.2(c))。

☐ 说明书, 第 _____ 页
☐ 权利要求, 第 _____ 项
☐ 附图, 第 _____ 页, 图 _____
☐ 序列表(具体说明) _____
☐ 与序列表相关的表格(具体说明) _____

*如果第 4 项适用, 一些或全部的文件页可能做出“废除”标记。

V. 按条约 35(2)关于新颖性、创造性或工业实用性的推断性意见；支持这种意见的引证和解释

1. 意见

新颖性(N)	权利要求 1-18	是
	权利要求	否
创造性(IS)	权利要求 1-18	是
	权利要求	否
工业实用性(IA)	权利要求 1-18	是
	权利要求	否

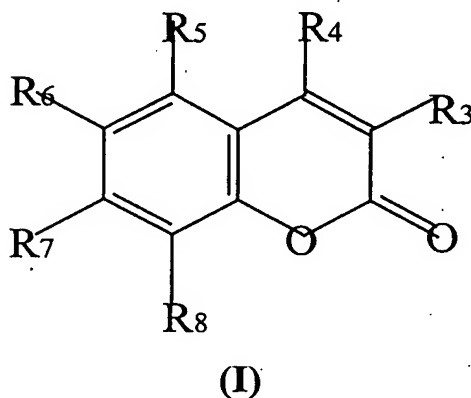
2. 引证和解释 (细则 70.7)

权利要求 1-18 具有新颖性、创造性。D1、D2 和 D3 均没有公开与本发明结构相同的香豆素类化合物的制剂，并且不能推出其制剂所具有的用途。因此权利要求 1-18 具有新颖性和创造性，符合 PCT 条约第 33 (2)、(3) 的要求。

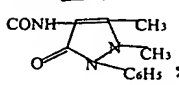
权利要求 1-18 具备实用性。这里所述的化合物、组合物是可以在产业中制备和使用的，符合 PCT 条约第 33 (4) 要求的实用性。

权 利 要 求 (修改)

1. 一种如通式 (I) 所示的化合物



其特征在于,

R_3 选自H, 羧基, 酯基, 5'-(苯基噁二唑基-2'), 5'-(吡啶基-4''-噁二唑基-2'), , $CONHR_9$,

其中 R_9 选自 C_2 — C_8 脂肪酸, 苯甲酰氨基, 异烟酰氨基, 未取代、单取代或多取代的苯基, 苯环上的取代基可以为OH, C_1 — C_8 烷氧基, CF_3 , 羧基, 酯基, OCH_2CO_2H , NO_2 , 卤素, SO_3H , SO_2NHR_{11} ,

其中 R_{11} 选自H, 脒基, 2''-噻唑基, 3''-(5''-甲基异噁唑基), 2''-嘧啶基, 2''-(4'',6''-二甲基嘧啶基), 4''-(5'',6''-二甲氧基嘧啶基);

R_4 选自H, $CONHR_{10}$, R_{10} 选自 C_2 — C_8 脂肪酸, 苯甲酰氨基, 异烟酰氨基, 未取代、单取代或多取代的苯基, 苯环上的取代基可以为OH, C_1 — C_8 烷氧基, CF_3 , 羧基, 酯基, OCH_2CO_2H , NO_2 , 卤素, SO_3H , SO_2NHR_{12} , 其中 R_{12} 为脒基, 2''-噻唑基, 3''-(5''-甲基异噁唑基), 2''-嘧啶基, 2''-(4'',6''-二甲基嘧啶基), 4''-(5'',6''-二甲氧基嘧啶基);

R_5 选自H, C_1 — C_4 的烷基;

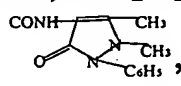
R_6 选自H, C_1 — C_{12} 的烷基, 卤素, NO_2 , $CONHR_{13}$, 其中 R_{13} 选自取代苯基;

R_7 选自H, OH, C_1 — C_4 烷基, 烷氧基, 羧基烷氧基, OCH_2CONHR_{14} , 其中 R_{14} 为未取代、单取代、多取代苯基, 苯环上的取代基可以是 OH, OCH_3 , CF_3 , CO_2H , $CO_2C_2H_5$, NO_2 ;

R_8 选自H, C_1 — C_4 烷基, C_1 — C_4 烷氧基, NO_2 ;

条件是, 当 R_3 , R_5 和 R_5 皆为H且 R_7 为OH时, R_4 和 R_7 不为选自H, C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的基团。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于,

R_3 选自H, $COOH$, $CO_2C_2H_5$, 5'-(苯基噁二唑基-2'), 5'-(吡啶基-4''-噁二唑基-2'), , $CONHR_9$, 其中 R_9 为 n-丁酸基, o-, m-, p-苯酚基, o-, m-, p-苯甲酸基, o-, m-, p-苯甲酸酯基, 甲氧苯基, 3'-水杨酸基, 4'-水杨酸基, m- CF_3 -苯基, 3'- CF_3 -4'- NO_2 -苯基, 2'- $COOH$ -4'-I 苯基, 异烟酰氨基, 苯甲酰氨基, 3'-羧基亚甲氧基苯基, 4-氯磺酰苯基, 4-胍磺酰苯基, 4-(2'-噻唑氨基磺酰)苯基, 4'-(5'-甲基异噁唑-3'-氨基磺酰)苯基, 4-嘧啶氨基磺酰苯基, 4-(4'',6''-二甲基嘧啶氨基磺酰)苯基, 4'-(5'',6''-二甲氧基嘧啶)氨基磺酰苯基;

R_4 选自H, $CONHR_{10}$, R_{10} 为H, 4- $COOH$ -苯基, 4- $CO_2C_2H_5$ -苯基, 3- CF_3 -苯基;

R_5 选自H, CH_3 ;

R_6 选自H, C_2H_5 , n- C_6H_{13} , NO_2 , NH_2 , Cl, Br, $CONHR_{13}$, 其中 R_{13} 为4-苯甲酸和4-苯甲酸乙酯;

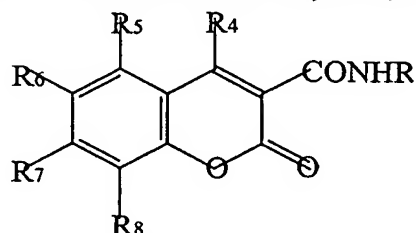
R_7 选自H, OH, CH_3 , OCH_3 , OCH_2CONHR_{14} , 其中 R_{14} 为苯基, o-, m-, p-羟基苯基, o-, m-, p-羧基苯基, 4'-乙氧羰基苯基, 3'-

乙氧羰基苯基, 3'-三氟甲基苯基, 3'-三氟甲基, 4'-硝基, 苯基, 4'-甲氧苯基, 4'-水杨酸基, 3'-水杨酸基;

R_8 选自H, CH_3 , OCH_3 , NO_2 ;

条件是, 当 R_3 , R_5 和 R_5 皆为H且 R_7 为OH时, R_4 和 R_7 不为选自H, C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的基团。

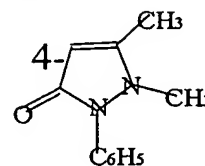
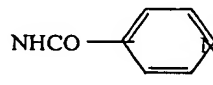
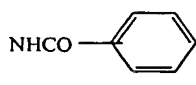
3. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 如通式(Ia)所示



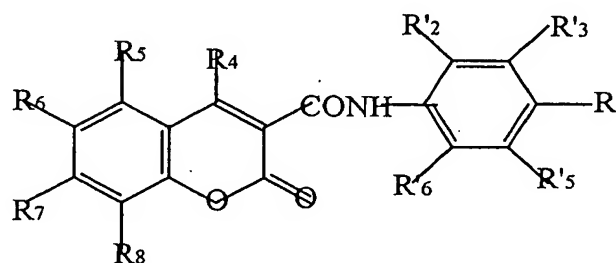
Ia

其中, R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 的定义同权利要求1相同,

$R = (CH_2)_3COOH$,



4. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 如通式(Ib)所示

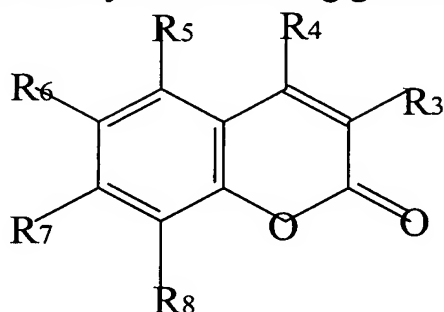


Ib

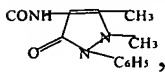
其中 R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 的定义同权利要求1相同;

CLAIMS

1. A compound represented by the following general formula (I)



(I)

characterized in that R^3 is selected from the group consisting of H, carboxyl, alkyloxycarbonyl, 5'-(phenyloxadiazol-2'-yl), 5'-(pyridyl-4''-oxadiazol-2'-yl), , $CONHR_9$, wherein R_9 is selected from the group consisting of C_2 - C_8 fatty acid, benzoxamido, isonicotinamido, un-substituted or mono- or multi-substituted phenyl wherein the substituent may be hydroxyl, C_1 - C_8 alkoxy, CF_3 , carboxyl, alkyloxycarbonyl, OCH_2CO_2H , NO_2 , halogen, SO_3H , SO_2NHR_{11} , wherein R_{11} is selected from the group consisting of hydrogen, amidino, 2''-thiazolyl, 3''-(5''-methylisooxazolyl), 2''-pyrimidinyl, 2''-(4'', 6''-dimethylpyrimidinyl), 4''-(5'', 6''-dimethoxypyrimidinyl);

R_4 is selected from the group consisting of hydrogen, $CONHR_{10}$, wherein R_{10} is selected from the group consisting of C_2 - C_8 fatty acid, benzoxamido, isonicotinamido, un-substituted, mono- or multi-substituted phenyl wherein the substituent may be hydroxyl, C_1 - C_8 alkoxy, CF_3 , carboxyl, alkyloxycarbonyl, OCH_2CO_2H , NO_2 , halogen, SO_3H , SO_2NHR_{12} , wherein R_{12} is selected from the group consisting of H, amidino, 2''-thiazolyl, 3''-(5''-methylisooxazolyl), 2''-pyrimidinyl, 2''-(4'', 6''-dimethylpyrimidinyl), 4''-(5'', 6''-dimethoxy pyrimidinyl);

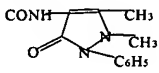
R_5 is selected from the group consisting of H, C_1 - C_4 alkyl;

R_6 is selected from the group consisting of H, C_1 - C_{12} alkyl, halogen, NO_2 , $CONHR_{13}$, wherein R_{13} is substituted phenyl;

R₇ is selected from the group consisting of H, hydroxyl, C₁-C₄ alkyl or alkoxy, carboxylalkylenoxy, OCH₂CONHR₁₄, wherein R₁₄ is selected from the group consisting of un-substituted, mono- or multi- substituted phenyl wherein the substituent may be hydroxyl, OCH₃, CF₃, CO₂H, CO₂C₂H₅, NO₂;

R₈ is selected from the group consisting of H, C₁-C₄ alkyl or alkoxy, NO₂;

provided that, in case that R₃, R₅ and R₅ are H and R₇ is OH, R₄ and R₇ are not groups selected from H, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxy.

2. The compound according to claim 1, characterized in that R₃ is selected from the group consisting of H, COOH, CO₂C₂H₅, 5'-(phenyloxadiazol-2'-yl), 5'-(pyridyl-4''-oxadiazol-2')-yl, , CONHR₉, wherein R₉ is n-butyric acid, o-, m-, p-phenol, o-, m-, p-carboxyl-phenyl, o-, m-, p-alkyloxycarbophenyl, methoxyphenyl, 3'-hydroxy-4'-carboxyphenyl, 3'-salicylyl, 4'-salicylyl, m-CF₃-phenyl, 3'-CF₃-4'-NO₂-phenyl, 2'-CO₂H-4'-I-phenyl, isonicotinamido, benzoxamido, 3'-carboxy-methylenoxyphenyl, 4'-amidosulfonylphenyl, 4'-guanidinosulfonylphenyl, 4'-(2''-thiazolamidosulfonyl)phenyl, 4'-(5''-methylisooxazolyl-3''-amidosulfonyl)phenyl, 4'-(pyrimidinyl-2''-amidosulfonyl)phenyl, 4'-(4'',6''-dimethylpyrimidinyl-2''-amidosulfonyl)phenyl, 4'-(5'',6''-dimethoxypyrimidinyl-4''-amidosulfonyl)phenyl;

R₄ is selected from the group consisting of H, CONHR₁₀, wherein R₁₀ is selected from the group consisting of H, 4'-CO₂H-phenyl, 4'-CO₂C₂H₅phenyl, 3'-CF₃-phenyl;

R₅ is selected from the group consisting of H, CH₃;

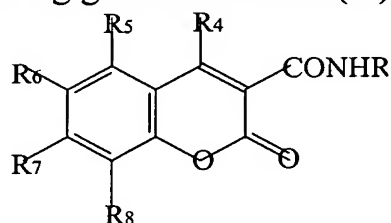
R₆ is selected from the group consisting of H, C₂H₅, n-C₆H₁₃, NO₂, NH₂, Cl, Br, CONHR₁₃, wherein R₁₃ is selected from the group consisting of 4-benzoic acid and ethyl 4-benzoate;

R_7 is selected from the group consisting of H, OH, CH_3 , OCH_3 , OCH_2CONHR_{14} , wherein R_{14} is selected from the group consisting of phenyl, o-, m- and p-hydroxyphenyl, o-, m- and p-carboxylphenyl, m- and p-ethoxycarbonylphenyl, m- CF_3 -phenyl, m- CF_3 -p- NO_2 -phenyl, p- CH_3O -phenyl, 4-salicylyl, 3-salicylyl;

R_8 is selected from the group consisting of H, CH_3 , OCH_3 , NO_2 ;

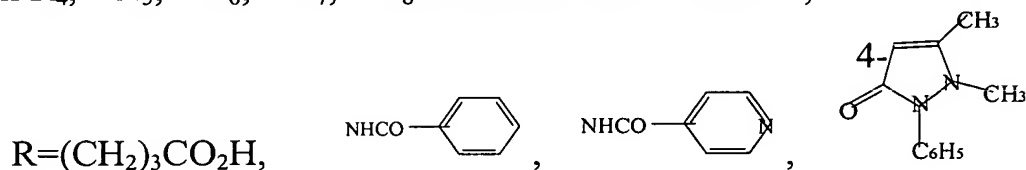
provided that, in case that R_3 , R_5 and R_5 are H and R_7 is OH, R_4 and R_7 are not groups selected from H, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy.

3. The compound according to claim 1, characterized in that the compound is represented by the following general formula (Ia)

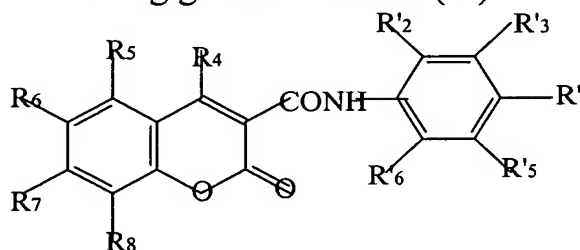


(Ia)

wherein R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 are as defined in claim 1,



4. The compound according to claim 1, characterized in that the compound is represented by the following general formula (Ib)



(Ib)

wherein R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , are as defined in claim 1,